UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

91

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Isabelle, Colette AUDIT

Née le 20 Novembre 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LECITHINAMNIE. NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE.

Président de Thèse : Monsieur Claude AMIEL (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0003

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

ANNÉE 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Isabelle, Colette AUDIT

Née le 20 Novembre 1946 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LECITHINAMNIE. NOUVELLE MÉTHODE DE DOSAGE.

Président de Thèse : Monsieur Claude AMIEL (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire de mon grand-père

le Docteur Louis HAYEM

Chirurgien des Hôpitaux de Marseille

A mes parents et mon mari

Dont l'affection et le soutien m'ont permis de poursuivre mes études

A mes deux fils

A mon oncle

le Docteur Michel HAYEM

Dont l'exemple a été pour moi un perpétuel encouragement et auprès de qui j'ai toujours trouvé une aide bienveillante

A Monsieur le Professeur Claude AMIEL

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse

Mes très respectueux remerciements

Que Monsieur le Professeur Agrégé Yves NORDMANN

Qui m'a accueillie dans son laboratoire et qui, tout au long de ce travail, m'a fait profiter avec une grande bienveillance de son expérience et de ses conseils,

veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse sympathie

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean ROSA

Qui m'a fait faire mes premiers pas en biochimie et ne m'a jamais ménagé conseils et encouragements

Mes respectueux sentiments

Que Monsieur le Professeur Agrégé Jean BARRIER

Qui m'a procuré avec une grande bienveillance toute l'aide dont j'ai eu besoin, trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes respectueux remerciements

A Madame CEDARD

Maître de recherche au C.N.R.S.

Qui a bien voulu m'ouvrir les portes de son laboratoire, mes très vifs remerciements

Que Mademoiselle DALLOT

et les sages-femmes de l'Hôpital Louis Mourier

qui ont toujours fait preuve de la plus grande gentillesse dans l'aide qu'elles m'ont apportée, reçoivent mes très sincères remerciements

Enfin, je ne saurais oublier tous mes amis du laboratoire,

M. GRELIER, J. HERSANT, A. TRUCHAUD, S. ZOGHAIB

et en particulier H. FOUYE

pour l'amical intérêt qu'ils ont porté à ce travail

et tout le personnel du laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Louis Mourier

dont la gentillesse et l'aide ne m'ont jamais manqué

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA LECITHINAMNIE.

NOUVELLE METHODE DE DOSAGE

-:-

INTRODUCTION

Il existe un certain nombre d'affections comme le diabète, l'isoimmunisation Rh, l'insuffisance placentaire, la toxémie au cours desquelles la prolongation de la grossesse jusqu'au terme risque d'entraîner la mort du foetus in utero.

D'autre part, la mortalité néo-natale des prématurés reste élevée. Elle est le plus souvent due à un syndrome de détresse respiratoire : en 1970, au Yale New-Haven Hospital, parmi les prématurés, 17% présentèrent un syndrome de détresse respiratoire et 20 à 30% de ces derniers succombèrent à cette affection (1). FAU, à Lyon, donne des chiffres assez comparables : sur 742 prématurés, 106 détresses respiratoires soit 14% dont 48 décès (45% des détresses respiratoires) (2)

La détermination de la maturité foetale in utero et surtout de la maturité pulmonaire est donc nécessaire afin que les accoucheurs ne se trouvent pas devant l'alternative suivante : soit extraire prématurément un foetus avec le risque que celui-ci développe un syndrome de détresse respiratoire, soit laisser se poursuivre la grossesse avec le risque d'une mort in utero.

QUELS PEUVENT ETRE LES CRITERES DE MATURITE FOETALE ?

A. Age gestationnel.

En premier lieu, l'âge gestationnel que fournit l'amamnèse maternelle : il est souvent imprécis. La date de l'ovulation n'est presque jamais connue, la date des dernières règles souvent imprécises.

B. Taille et poids foetaux.

La détermination de la taille foetale peut être faite radiologiquement à 1 cm près (3) ainsi que la détermination du diamètre biparietal, par échographie. Ce dernier est lié au poids foetal (4). Mais il n'y a pas toujours parallélisme entre maturité et poids foetaux.

C. Créatinnamnie

La créatininamnie augmente avec la durée de la grossesse, devient supérieure à 20 mg/l pour une grossesse de plus de 37 semaines (5). La créatinine du liquide amniotique provient des mictions foetales in utero. Elle témoigne de la maturité hépatique et surtout rénale. Mais elle est influencée par certaines conditions pathologiques comme l'insuffisance vasculo-rénale maternelle qui la majore (4). D'autre part, elle ne permet d'apprécier l'âge foetal que si la croissance de l'enfant est normale : un foetus hypotrophique aura une créatininamnie basse et sera donc considéré comme immature alors qu'il est dénutri in utero et risque d'y mourir (6).

D. Pourcentage de cellules "orangées".

Un certain nombre de cellules retrouvées dans le liquide amniotique est coloré en orange par le sulfate de bleu de nil parce que ces cellules contiennent des lipides. Le pourcentage de cellules colorées est proportionnel à la durée de la grossesse. Pour les grossesses de moins de 35 semaines, le taux est inférieur ou égal à 20%, à partir de 39semaines, le taux est supérieur à 30% (7,8)

Sharma a observé quelques discordances : des taux anormalement bas pour des enfants qui n'étaient pas immatures (8).

E. Etude des phospholipides du liquide amniotique.

Cléments a montré que les alvéoles pulmonaires étaient tapissées d'un film liquidien contenant une substance, le surfactant, dont les propriétés tensio-actives particulières évitaient le collapsus alvéolaire aux faibles volumes pulmonaires (9). Ces propriétés ont été retrouvées dans la fraction phospholipidique des extraits de poumons, spécialement dans la lécithine (10). On ne les trouve pas dans les poumons d'enfants morts de la maladie des membranes hyalines ce qui permet de supposer que l'absence de la lécithine tensio-active entraine cette maladie.(11)

D'autre part, Gluck a montré que la lécithine contenue dans le liquide amniotique était d'origine pulmonaire (12).

C'est pourquoi la mesure de la lecithinamnie ou du rapport

lecithinamnie /sphingomyclinamnie semble un critère de maturité foetale intéressant car il permet l'appréciation de la maturité pulmonaire.

ROLE DES PRODUITS TENSIO-ACTIFS DANS LA RESPIRATION.

A. Poumons normaux.

I. Variations de tension superficielle du film alvéolaire.

Les alvéoles pulmonaires normales sont recouvertes d'un film liquidien ayant des propriétés de tension superficielle exceptionnelles : la tension superficielle de ce film varie avec le volume alvéolaire. Quand le rayon alvéolaire est petit, la tension superficielle du film alvéolaire est basse ; quand le rayon de l'alvéole augmente, la tension superficielle de ce film augmente. Pression intra-alvéolaire (P), tension superficielle (T) et rayon alvéolaire (r) sont liées par la loi de Laplace $P = \frac{2T}{r}$. Les variations de T facilitent le travail pulmonaire de plusieurs façons : elle limite les différences de pression entre alvéoles de diamètre différent qui entraîneraient des zones d'atélectasie et d'emphysème bulleux (les petits alvéoles se vidant dans les grands). La tension superficielle élevée en fin d'inspiration, évite la surdistension et la rupture alvéolaire. La tension superficielle basse en fin d'expiration évite le collapsus alvéolaire (11, 13, 14, 15).

II. Support chimique des propriétés tensio-actives.

Les propriétés du film tapissant les alvéoles sont retrouvées dans les extraits pulmonaires en solution saline et dans les phospholipides d'origine pulmonaire, particulièrement dans la lécithine(16)

Les mesures de variation de la tension superficielle d'un liquide, en fonction de la surface de contact liquide-air s'effectue sur une balance de Wilhelmy. Le film liquidien est placé sur un cadre dont l'un des côtés, mobile, est relié à un dynamomètre permettant de mesurer les forces de rétraction du film liquidien. Connaissant la valeur de cette force, on calcule la tension superficielle (16). L'étude sur une balance de Wilhelmy d'une solution de lécithine d'origine pulmonaire montre ses propriétés tensio-actives : la courbe tension superficielle en fonction de la surface est une hystérésis, la tension superficielle minimale étant inférieure à cinq. La précipitation par l'acétone permet de distinguer deux fractions : l'une soluble dans l'acétone est non tensio-active alors que l'autre insoluble dans l'acétone est tensio-active (14). Cette dernière contient essentiellement de la dipalmityl phosphatidyl choline (17). C'est donc ce type de lécithine qui semble être un des composants essentiels du surfactant, complexe lipido-protidique responsable des propriétés du film liquidien bordant les alvéoles. Les propriétés tensio-actives de cette molécule s'explique par la présence d'un pole hydrophile (la phosphoryl choline) à une extrémité de la molécule et d'un pole hydrophobe (les acides gras) à l'autre extrêmité. Quand elle est déposée à la surface d'une solution aqueuse, le pole hydrophile se dirige vers la phase aqueuse tandis que le pôle hydrophobe se dirige vers la phase gazeuse. Lors d'une compression, les forces intermoléculaires agissent pour réduire la tension superficielle (18).

III. Comment apparaît la lécithine chez le foetus.

C'est Gluck essentiellement qui a étudié la synthèse des phospholipides au cours de la gestation et dans les premières heures de la vie chez le lapin et chez l'homme (19,20).

Il existe dans le poumon deux voies principales de biosynthèse de la lécithine.

L'une est l'incorporation de choline par un α , β diglycéride :

C.D.P. Choline + α,β diglyceride ⟶ lécithine

L'autre est la méthylation de la phosphatidylethanolamine : S adenosyl methionine + phosphatidyl ethanolamine ⟶ phosphatidyl methyl ethanolamine (P.M.E.)

P.M.E. + S adenosyl methionine ⟶ phosphatidyl dimethyl ethanolamine (P.D.M.E.)

P.D.M.E. + S adenosyl methionine ⟶ lécithine

On peut connaître la voie de synthèse de la lécithine par l'étude de l'acide gras porté par le carbone β du glycerol : c'est de l'acide palmitique en forte proportion si la lécithine est synthétisée par incorporation de choline, essentiellement de l'acide myristique si la lécithine a été synthétisée par méthylation de la phosphatidyl ethanolamine (12 - 19 - 21).

Le taux de PDME permet d'apprécier l'existence et l'importance de la voie de méthylation.

Dans les homogénats de poumon de foetus de 18 - 20 semaines on voit une petite incorporation de CDP choline marquée (14 C) dans la lécithine mais absence d'incorporation de 14 C méthyl et des composés intermédiaires de la voie de méthylation. Seule la voie d'incorporation de la choline existe et fonctionne faiblement.

A partir de 22 - 24 semaines, on trouve du PDME dans le liquide d'aspiration trachéale ayant de façon prédominante de l'acide palmitique sur le carbone α du glycerol et de l'acide myristique sur le carbone β . La voie de méthylation devient donc active à cette période.

A partir de 35 semaines de gestation, l'incorporation de CDP choline marquée par les homogenats de poumon devient forte.

La composition en acide gras de la lécithine varie avec l'âge après la naissance : le pourcentage d'acide palmitique sur le carbone β du glycerol augmente avec le temps, alors qu'il ne varie pas pour PDME ; après 12 heures de vie ou parfois plus tôt, les enfants de plus de 36-37 semaines de terme ont un pourcentage d'acide palmitique sur le carbone β du glycerol de la lécithine identique à celui d'acide myristique. Les enfants dont le terme est compris entre 33 et 37 semaines arrivent au même résultat en 24 h.(19)

En résumé, la voie de méthylation devient importante tôt dans la gestation (des 22-24 semaines), tandis que la voie d'incorporation de la choline ne devient efficace que plus tard (35 semaines) et continue à s'accroître après l'installation de la respiration .

Parallèlement à l'étude de la synthèse de la lécithine par le foetus, on peut étudier par microscopie électronique la présence de granulations osmiophiles dans certaines cellules alvéolaires : chez le lapin, leur nombre augmente avec la durée de la grossesse. Les granulations sont petites et dans la profondeur du cytoplasme chez le foetus alors que certaines deviennent superficielles et distendues chez le nouveau-né ayant respiré. Ces granulations contiendraient la lécithine tensio -active (14), ces granulations osmiophiles ont été vues aussi dans des poumons de foetus humains (13).

B. Poumons d'enfants atteints de syndrome de détresse respiratoire.

Les poumons d'enfants morts de la maladie des membranes hyalines sont atelectasiés (18). Des extraits de tels poumons n'ont pas la possibilité de réduire leur tension superficielle lors de la compression (11) et contiennent très peu de lécithine (14).

Lorsqu'on fait des aspirations trachéales au cours d'un syndrome de détresse respiratoire, le taux de lécithine est bas dans les aspirations et on ne trouve pas de PDME. (la présence de PDME reflétant l'existence de la voie de méthylation). Lorsque l'état de l'enfant s'améliore, le PDME réapparait, le taux de lécithine augmente et celle-ci contient plus d'acide myristique sur le carbone β du glycerol. Chez les enfants mourant de détresse respiratoire, le PDME ne réapparaît pas, le taux de lécithine reste bas, celle-ci ne portant que de l'acide palmitique sur les carbones α et β.

La voie de méthylation est fragile. Gluck l'a montré en

étudiant les effets de l'acidose et de l'hypothermie chez des enfants à terme. Ces enfants n'ont pas montré de signe clinique de détresse respiratoire mais tant qu'acidose ou hypothermie ont duré, on a pu noter l'absence ou la présence en très faible quantité de PDME dans le liquide d'aspiration trachéale et la présence d'une lécithine portant essentiellement l'acide palmitique. L'effet de l'acidose serait du à une sécrétion de catecholamines entraînant une compétition pour l'utilisation des groupes méthylés de la méthionine (19).

Gluck (19) a donc fait l'hypothèse que lors du syndrome de détresse respiratoire, il y a une inhibition de la voie de méthylation. Il ne reste que la voie d'incorporation de la choline qui, du fait de l'immaturité pulmonaire est insuffisante. Le collapsus alvéolaire en est la conséquence et va entraîner l'atelectasie l'anoxie, l'acidose.

c. Lien entre lécithine du poumon et du liquide amniotique.

Il existe donc dans le poumon un type de lécithine ayant la propriété d'abaisser la tension superficielle lors de l'expiration.

Gluck a montré que la lécithine trouvée dans le liquide amniotique est très proche dans sa composition de la lécithine du liquide d'aspiration trachéale et des extraits pulmonaires : elle porte un fort pourcentage d'acides gras saturés. Par contre, les lécithines provenant d'autres tissus ont une composition en acide

gras tout-à-fait différente (12).

Ceci permet de supposer que la lécithine du liquide amniotique est d'origine pulmonaire et que la lécithinamnie reflète l'état de maturité du poumon.

APPLICATION CLINIQUE

La lécithine du liquide amniotique étant d'origine pulmonaire, la lecithinamnie peut permettre de juger de la maturité du poumon foetal. Ainsi de nombreux auteurs ont dosé soit la lecithinamnie soit le rapport lecithinamnie/sphyngomyélinamnie (1-12-14-21 à 28 - 30 - 31).

Ces dosages se font en plusieurs étapes :

I. Extraction des lipides du liquide amniotique par le chloroforme.
2. Séparation des différents phospholipides par chromatographie sur couche mince.
3. Coloration et appréciation densitométrique ou dosage du phosphore des phospholipides.

Les liquides sanglants doivent être rejetés du fait de la contamination par la membrane des globules rouges et par le plasma ainsi que les liquides teintés car la composition du meconium en phospholipides est différente de celle du liquide amniotique.

Ces liquides doivent être utilisés immédiatement ou conservés au congélateur car il existe une lecithinase dans le liquide amniotique.

A. LES DIFFERENTES TECHNIQUES

1. Evaluation de L/S par densitométrie.

C'est la méthode mise au point initialement par Gluck (12-14)

Après centrifugation, extraction des lipides en ajoutant à un volume de liquide amniotique, un volume de méthanol puis deux volumes de chloroforme, le mélange est agité. La phase chloroformique contient les lipides.

Pour une étude qualitative : précipitation par l'acétone à froid ; le précipité redissous dans le chloroforme subit une chromatographie sur couche mince (gel de silice) avec comme solvant un mélange chloroforme/ methanol / eau (95/34/4 V/V). La plaque est révélée par pulvérisation d'acide sulfurique à 50% puis chauffage à 280° pendant 15 minutes. Les tailles respectives des taches de lécithine et de sphingomyéline sont comparées.

Pour une étude quantitative : l'extrait lipidique est séparé en lipides neutres, phospholipides non acides et phospholipides acides sur une microcolonne de N.N. diethylaminoethyl cellulose acetate. La purification de chaque phospholipide est faite par chromatographie sur couche mince identique à celle de l'étude qualitative. La révélation est aussi identique et chaque phospholipide est évalué par mesure densitométrique.

a. Pour les études cliniques, Gluck utilise la méthode qualitative et apprécie le rapport lécithinamnie/sphingomyélinamnie (L/S).

b. Cedard et Centene (22) ont remplacé dans cette méthode, la pulvérisation d'acide sulfurique par l'incorporation au gel de silice de sulfate d'ammonium. Le rapport L/S est apprécié à l'oeil et rangé dans l'une des trois catégories suivantes :

$$\frac{L}{S} \leqslant 0,5$$

$$0,5 < \frac{L}{S} < 2$$

$$\frac{L}{S} \geqslant 2$$

c. Holbins (1) a modifié le solvant de chromatographie : chloroforme, methanol, eau (130/50/8 V/V). Il apprécie aussi le rapport $\frac{L}{S}$ à l'oeil répondant soit :

L > S c'est-à-dire poumon mature

soit L = S c'est-à-dire poumon immature

soit L un peu plus grand que S c'est-à-dire poumon dans un état intermédiaire.

d. Sarkosi (23) développe ses chromatographies dans deux solvants successivement :

- Solvant A : Chloroforme/ Methanol à 30% (NH_4OH/ eau (34/14/2 / 0,75 V/V)
- Solvant B : le même que A sans eau.

Les plaques sont révélées par une solution de sulfate d'ammonium (300 g/l) acidifiée par l'acide sulfurique (12 ml pour 100 ml de sulfate d'ammonium) puis lues par densitométrie à une longueur d'onde de 600 nm. c'est le rapport L/S qui est apprécié.

e. Bryson (24) révèle les plaques de chromatographies par une solution tamponnée de bleu de bromothymol et d'ammoniaque. Il mesure aussi le rapport L/S.

f. Kulkarni (21) colore par un réactif à l'acide phospho-molybdique.

Les plaques de chromatographies sont immergées 5 à 10 secondes dans le mélange suivant : 5 g. d'acide phospho-molybdique dans 25 ml d'éthanol.

70 ml d'eau

5 ml d'acide perchlorique

L'excès de réactif est éliminé puis la plaque chauffée à 100 - 105° C pendant 3 à 5 minutes.

Les phospholipides apparaissent en bleu foncé sur fond vert. Le rapport L/S est mesuré.

II. Dosage du phosphore des phospholipides.

a. B. Bhagwanani (25) utilise une technique différente : extraction en ajoutant à 8,5 ml de liquide amniotique, 20 ml de méthanol et 20 ml de chloroforme. L'ensemble est agité pendant 10 minutes puis centrifugé à 0° C. La phase chloroformique est filtrée puis recueillie. La phase méthanolique est réextraite deux nouvelles fois par 10 ml de chloroforme. Un échantillon de la phase chloroformique est évaporée à sec et reprise par un volume fixe de chloroforme pour la séparation des phospholipides par chromatographie sur couche mince. Le système solvant est chloroforme / méthanol / ammoniaque / eau (75/30/4/0,5 V/V). Les

phospholipides sont révélés par vaporisation d'une solution saturée d'iode dans l'éther de pétrole. La zone de la plaque contenant la lécithine est raclée et mise dans une microcolonne, puis éluée par 10 ml d'un mélange de chloroforme/méthanol /eau / acide acétique glacial (50/39/10/1 V/V) . Le taux de lécithine est mesuré par le contenu en phosphore de l'éluat.

Bhagwanani a amélioré sa technique récemment (26). Il dose le phosphore de la façon suivante:

1. Hydrolyse de la lécithine par chauffage à 180° d'un échantillon de l'éluat évaporé à sec en présence de 0,3 ml d'acide perchlorique à 70% pendant 40 mn.

2. Coloration : après refroidissement, par addition des réactifs suivants :

- 2,5 ml d'eau
- 1 ml de molybdate d'ammonium (25 g/l 2,5 M $H_2 SO_4$)
- 0,1 ml d'agent réducteur : 0,2 g de lamino 2 naphtol, 4 sulfonique acide, 1,2 g de metabisulfite de sodium, 1,2 g de sulfite de sodium dans l'eau, 0,25 g du mélange pour 10 ml.

Chauffage 7 mn à 100°C, refroidissement, puis la coloration bleue est lue à 830 mn.

L'utilisation de cette technique de dosage du phosphore extrêmement sensible permettant des dosages entre 0,2 et 4 µg permet d'utiliser des volumes plus petits de liquide amniotique (0,2 à 0,8 ml) ce qui rend les manipulations plus rapides (temps d'évaporation en particulier).

b. Nelson utilise aussi une technique avec dosage du phosphore. Après extraction, la chromatographie est faite sur gel de silice "basique". Le solvant utilisé est le suivant : chloroforme /Méthanol/acide acétique glacial/eau (50/25/6/2V/V). L'emplacement des taches de lécithine est déterminé par l'utilisation d'une coloration spécifique puis l'élution est faite par le méthanol (27,28). Le phosphore des phospho-lipides est alors dosé selon la méthode de Morrisson (29). Le taux de lécithine est égal à vingt-cinq fois le taux de phosphore.

c. Gusdon utilise une technique originale (30). Après extraction des lipides, il détermine le taux de phosphore dans l'extrait avant et après hydrolyse alcaline : en effet, la sphyngomyéline résiste à l'hydrolyse alcaline alors que les phosphoglycerolipides y sont sensibles, 70% des phosphoglycerolipides équivalent au taux de lécithine (Nelson a trouvé 69 %) (27).

Cette méthode permet d'éviter de faire une séparation des phospholipides par chromatographie sur couche mince.

B. LES RESULTATS OBTENUS

1. Par appréciation du rapport L/S.

a. Gluck, dans les études qualitatives, apprécie les tailles respectives des taches de lécithine et de sphingomyéline.

Si la tâche de lécithine est nettement plus grande, le poumon est mature. Si les tâches de lécithine et de sphingomyéline sont

de taille à peu près équivalentes ou si la tâche de sphyngomyéline est plus grande, le poumon est immature (12).

b. Centene et Cedard observent (22) :

. une augmentation du rapport L/S avec la durée de la grossesse.

. par rapport à la survenue d'une membrane hyaline : les résultats sont classés en trois catégories.

$L/S \leqslant 0,5$ 9 cas avec 7 fois survenue d'une maladie des membranes hyalines.

$0,5 < L/S < 2$ 12 cas avec 3 fois survenue d'une maladie des membranes hyalines.

$L/S \geqslant 2$ 70 cas, aucun cas de maladie des membranes hyalines.

Ils concluent donc : risque de membrane hyaline très grand si $L/S \leqslant 0,5$, nul à $L/S > 2$, si $0,5 < L/S < 2$ d'autant moins grand que $L/S > 1$.

c. Hobbins (1) classe aussi les résultats en trois groupes :

$L > S$ poumon mature

$L = S$ poumon immature

L un peu plus grand que S état intermédiaire.

Il considère que le rapport L/S est un bon critère de maturité pulmonaire indépendamment du poids de l'enfant et de la durée de la grossesse.

d. Sarkosi a étudié 231 échantillons (23). Il a trouvé les résultats suivants :

avant 30 semaines $0,3 \leq L/S < 1,5$

entre 30 et 35 semaines $0,3 < L/S < 3,6$

après 35 semaines $0,7 < L/S < 8,6$

Dans tous les cas où n'est pas survenue une détresse respiratoire, $L/S > 1,8$.

Pour les trois enfants atteints de détresse respiratoire $L/S < 1,5$ (0,7 - 1,2, 1,4)

Le risque de détresse respiratoire est donc minime quand $L/S > 2$

Plusieurs déterminations successives faites sur une même grossesse montrent que le rapport L/S peut augmenter pour dépasser deux à n'importe quel moment à partir de 30-32 semaines.

e. Sur 185 amniocentèses, Bryson a observé : (24)

Tous les enfants avec un rapport $L/S < 1,5$ ont été atteints de maladie des membranes hyalines.

Lorsque $1,5 < L/S < 1,8$, certains enfants ont eu des problèmes respiratoires, d'autres pas.

Aucun des enfants avec un rapport $L/S > 1,8$ n'a souffert de détresse respiratoire.

Donc un rapport $L/S \leq 1,5$ correspond à un poumon immature, si $1,51 < L/S < 1,79$, le poumon est à un stade intermédiaire, une détresse respiratoire peut survenir, si le rapport $L/S > 1,8$ le poumon est mature.

II. Par dosage de la lecithinamnie.

a. Gluck a étudié les liquides provenant de 302 amniocentèses uniquement par rapport à la durée de la grossesse (12).

Il a observé avant 35 semaines des taux de lécithine équivalents à ceux de sphingomyéline. A partir de 35 semaines la lecithinamnie augmente brutalement tandis que la sphingomyélinamnie diminue, lorsque cette montée brutale du taux de lecithinamnie est survenue, le poumon est mature, l'enfant ne risque plus la détresse respiratoire.

b. Bhagwanani a obtenu 171 échantillons de liquide amniotique (25) . Il a montré l'augmentation du taux moyen de lecithinamnie avec la durée de la grossesse.

13 enfants ont eu des problèmes respiratoires : 12 d'entre eux avaient un taux de lecithinamnie inférieur ou égal à 34 mg/l le treizième avait un taux de 69 mg/l mais un syndrome de Pierre Robin.

Lors des prélèvements successifs au cours d'une même grossesse, peu d'augmentation en une semaine lorsque les prélèvements sont faits avant 30 semaines ; par contre une augmentation rapide, après 32 semaines, chez des enfants respirant normalement.

Au total, risque de détresse respiratoire si le taux de lecithinamnie est inférieur à 35 mg/l (risque très important au-dessous de 25 mg/l); si le taux de lecithinamnie est supérieur à 35 mg/l

pas de risque de détresse respiratoire mais la zone comprise entre 30 et 40 mg/l doit être considérée comme critique.

c. Nelson a étudié le pourcentage de lécithine dans les phospholipides du liquide amniotique (27). Pour vingt liquides normaux, les taux varient de 57,7 à 76,1% ; pour 6 liquides d'enfants atteints de détresse respiratoire, les taux varient de 26,2 à 52,8%. Le taux moyen de lecithine est de 84 mg/l dans les liquides normaux. D'autre part, il considère le poumon comme mature pour des taux de phosphore supérieurs à 1 mg.l (soit 25 mg/l de lécithine). Pour tous les enfants atteints d'un syndrome de détresse respiratoire, il a trouvé un taux de phosphore inférieur à 0,5 mg/l (12,5 mg/l de lécithine) (31).

III. COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES

Au total, les auteurs appréciant le rapport L/S considèrent le poumon mature si $L/S \geqslant 2$. L'avantage de cette méthode est qu'elle est techniquement plus simple et que les résultats trouvés sont indépendants du volume de liquide amniotique. Mais elle présente des inconvénients sérieux : de grands changements du rapport L/S peuvent survenir, sans changement du taux de lecithine, lors de variations relativement importantes de la concentration en sphingomyéline (31). Or c'est un taux de lecithine pulmonaire suffisant qui est nécessaire à l'établissement d'une respiration correcte. D'autre part, Bhagwanani n'a trouvé aucun lien entre la valeur du rapport L/S et la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire (25).

Le dosage de la lecithinamnie est un peu plus long. Le taux représentant la maturité pulmonaire est de 35 mg/l pour Bhagwanani (25), 25 mg/l pour Nelson (31). Ce taux risque d'être modifié par les variations de volume du liquide amniotique : mais il semble qu'en pratique l'incidence de ces variations de volume sur le taux de la lecithinamnie soit minime (25). Par contre, la lecithinamnie représente une mesure directe du facteur nécessaire à l'installation d'une respiration efficace.

La mesure du taux de lecithinamnie semble donc préférable à celle du rapport L/S.

C'est une nouvelle technique de mesure de ce taux de lecithinamnie, moins difficile à mettre en oeuvre que le dosage du phosphore, que nous avons essayé de mettre au point dans notre laboratoire. En effet, le dosage du phosphore est une technique longue et délicate : longue car elle nécessite une minéralisation de la lécithine afin de libérer le phosphore qu'elle contient ; délicate car les quantités de phosphore que l'on dose sont minimes alors que cet élément est présent dans de nombreux corps. Les risques de contamination sont donc grands.

Nous évitons ces difficultés en faisant une lecture densitométrique des plaques de chromatographie après les avoir colorées par une méthode originale (32)décrite plus loin.

C. TRAVAUX PERSONNELS

I. Matériel et Méthodes.

Nous avons examiné 28 échantillons provenant de 27 grossesses, les liquides ont été obtenus, soit lors de la rupture de la poche des eaux au cours d'un accouchement par voie basse (16 cas), soit au cours de césariennes (5 cas), soit au cours d'amniocentèses (7 cas)

La technique utilisée est inspirée de celle de Bhagwanani.

Les liquides, dès leur obtention, sont centrifugés, le dosage étant fait sur le surnageant. Les liquides qui ne sont pas utilisés immédiatement sont congelés.

Les liquides teintés ou sanglants sont rejetés du fait de la contamination par le méconium ou le sang représentant un apport en phospholipides. Un dosage d'hémoglobine a été pratiqué systématiquement sur les liquides ne paraissant pas sanglants afin d'éliminer des liquides éventuellement contaminés.

1. Extraction.

A 5 ml de liquide amniotique, on ajoute 10 ml de chloroforme, 10 ml de methanol et 5 ml de Na Cl 0,1 M. L'ensemble est agité mécaniquement pendant I0 minutes à 4° C puis centrifugé à 8000 tours/mn pendant dix minutes à 0°C. La phase chloroformique est conservée tandis que la phase méthanolique est réextraite par 10 ml de

chloroforme. Les deux phases chloroformiques sont réunies, filtrées (papier Whatman n° 3), puis évaporées à sec dans un rotavapor à 50°C. L'extrait est repris par 0,5 ml de chloroforme.

2. Chromatographie.

La lécithine est ensuite isolée par chromatographie sur couche mince (gel de silice)

Accompagnant les extraits de liquides amniotiques, sur chaque plaque, est déposé un étalon de lécithine (solution chloroformique obtenue à partir de lécithine d'oeuf très pure - Merck). Cet étalon a subi tous les temps de l'extraction, exactement dans les mêmes conditions que les liquides.

Des dépôts de 10µl sont faits, aussi ponctuels que possible, avec une micro-pipette à striction à 2,5 cm du bord inférieur de la plaque. Entre chaque dépôt, la plaque est séchée à l'air chaud.

La migration dure une heure. La phase mobile utilisée comprend chloroforme/méthanol/eau (65/25/ 4 v/v)

3. Coloration.

A la sortie de la cuve de chromatographie, la plaque après avoir séché, est colorée par le noir d'amidon (32) : elle est immergée une minute dans une solution d'amidoschwarz (Merck), à cinq pour mille dans l'acide acétique à vingt pour cent. Elle est ensuite décolorée dans des bains d'acide acétique à 5% jusqu'à

obtention d'un fond blanc uniforme (environ 30 mn) Puis la plaque est mise à sécher.

4. Lecture densitométrique.

Lorsque la plaque est sèche, l'intensité de la coloration de taches de lécithine est appréciée au densitométre "Sebia" à une longueur d'ondes d'environ 530 nm. La solution étalon est utilisée comme référence. Plusieurs lectures sont faites et on prend la moyenne des divers chiffres obtenus. En effet la cellule de lecture est relativement étroite (4mm) donc une petite variation dans la position de la plaque peut entraîner des erreurs.

II. Résultats.

a. Validité de la méthode.

En premier lieu, nous avons étudié la linéarité des résultats par rapport au taux de lécithine.

Des gammes d'étalons contenant 25, 50, 100 et 200 mg/l de lécithine ont subi extraction et chromatographie dans les conditions décrites plus haut. Lors de la lecture, l'étalon 100 mg/l a été pris comme référence pour calculer les valeurs trouvées pour les autres étalons.

Cinq gammes ont été ainsi faites. D'autre part, les premiers liquides amniotiques ont été accompagnés de deux étalons, l'un à 50 mg/l et l'autre à 100 mg/l.

Les résultats ont été les suivants :

Valeur de l'étalon (mg / l.)	Résultats obtenus		Nombre de déterminations
	Moyenne	extrêmes	
25	27	24 - 29	5
50	49,5	47 - 54	13
100	100		
200	199	196 - 202	5

Tableau I

On voit que les points obtenus sont alignés (fig.I), la linéarité des résultats est donc excellente pour des concentrations comprises entre 25 mg/l et 200 mg/l.

D'autre part, l'erreur absolue sur les dosages est de 4 mg/l. Il est difficile de déterminer si elle est due aux nombreuses manipulations ou à une imprécision de la lecture densitométrique.

b. Etude des liquides amniotiques .

Le tableau II donne l'ensemble des résultats obtenus ainsi que le mode de prélèvement du liquide, sa date dans le déroulement de la grossesse, le poids de naissance de l'enfant et des précisions sur les grossesses pathologiques.

Les liquides obtenus proviennent de 18 grossesses normales, de trois toxemies, d'une éclampsie, d'une grossesse avec hydramnios, d'une grossesse gémellaire, d'une grossesse ayant donné naissance à un enfant hypotrophique, d'une grossesse avec iso-immunisation Rh, d'une grossesse au cours d'un diabète insulino-dépendant. Il n'y a eu qu'un seul cas de détresse respiratoire d'évolution très rapidement favorable.

TABLEAU II

	Durée de grossesse en semaines	Poids de naissance en grammes	Mode de Prélèvement	Lecithinamnie en mg/l	Détails cliniques
Per...	30	1600	rupture des membranes	39	Apgar 2 :détresse respiratoire d'évolution très favorable par trouble de résorption du liquide alvéolaire.
Dar...	31	1550	rupture des membranes	50	hypotrophie
Mag...	32	1850	Césarienne	74	éclampsie
Mah...	33	3540	amniocentese	27	hydramnios.Accouchement à 38 semaines
Bon...	34	2200	rupture des membranes	48	grossesse gemellaire biomniotique bichoriale
Die...	34	1620	Cesarienne	49	toxemie,hypo - trophie
Art...	35	2240	Rupture des membranes	133	
Saq...	35	2500	rupture des membranes	88	
Rom...	35	2500	amniocentese	43	isoimmunisation Rh transfusion intra-uterine-cesarienne 3 jours + tard Apgar 3
Seg...	35	2610	amniocentese	37	accouchement à 38 semaines
Luc...	35 36	3100	amniocentese césarienne	33 57	diabète insulino-dépendant
Cle...	36	2900	rupture des membranes	50	

Stu...	37	3260	rupture des membranes	143	
Vin...	37	2780	amniocentese	39	cesarienne systématique à 38 sem.
Cab...	38	3020	rupture des membranes	44	
Gal...	38	3080	rupture des membranes	43	
Rou...	38	3430	rupture des membranes	97	
Miq...	39		cesarienne	185	toxemie
Loq...	39		cesarienne	141	
Loi...	40	3500	rupture des membranes	116	
Gat...	40	2890	amniocentese	79	toxemie-accouchement par voie basse le même jour
Sca...	40	2950	amniocentèse	62	prise de poids excessive pendant la grossesse + 32 kg, accouchement par voie basse 4 jours plus tard
Sou...	40	2610	rupture des membranes	202	
Pau...	41	3450	rupture des membranes	53	
Puc...	41	3370	rupture des membranes	186	
Hal...	42	4240	rupture des membranes	220	
Per...	42	3660	rupture des membranes	148	

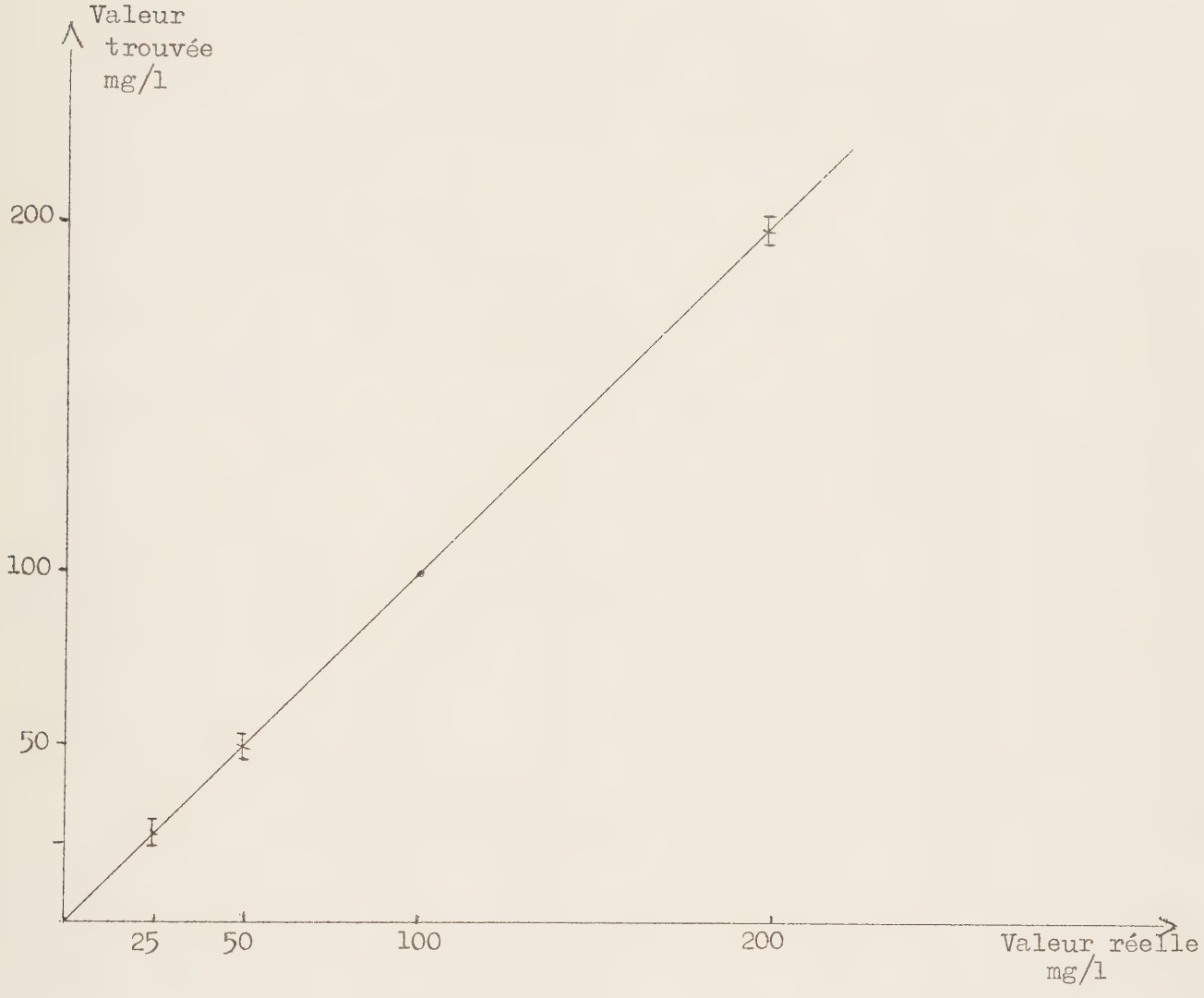

Fig. 1

En abscisse, la valeur réelle de l'étalon.

En ordonnée, la valeur obtenue en prenant comme référence l'étalon 100 mg/l

Les points portés sont les moyennes entourées des valeurs extrêmes trouvées.

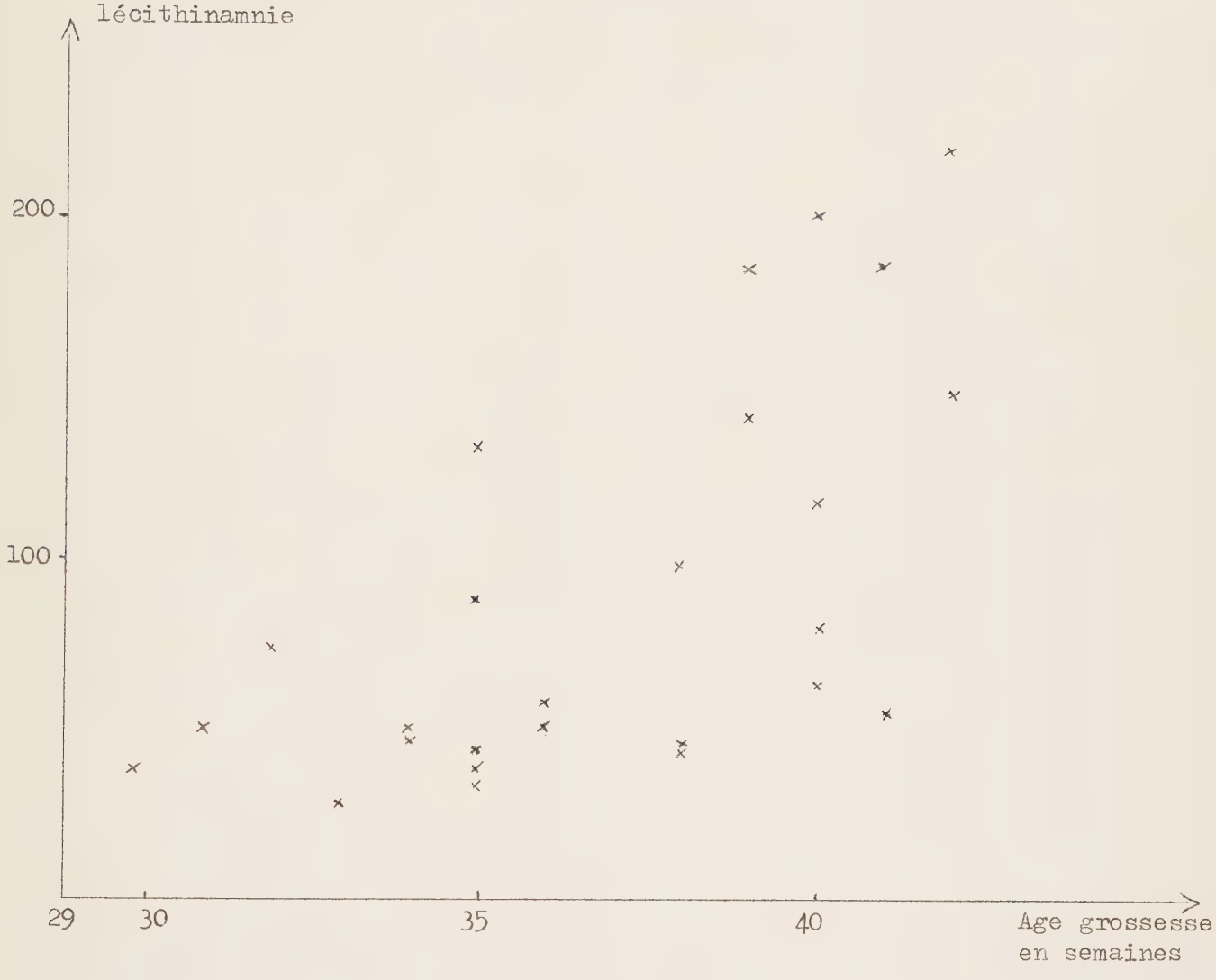

Fig. 2

En abscisse, l'âge de la grossesse en semaines

En ordonnée, la lécithinamnie en mg/l

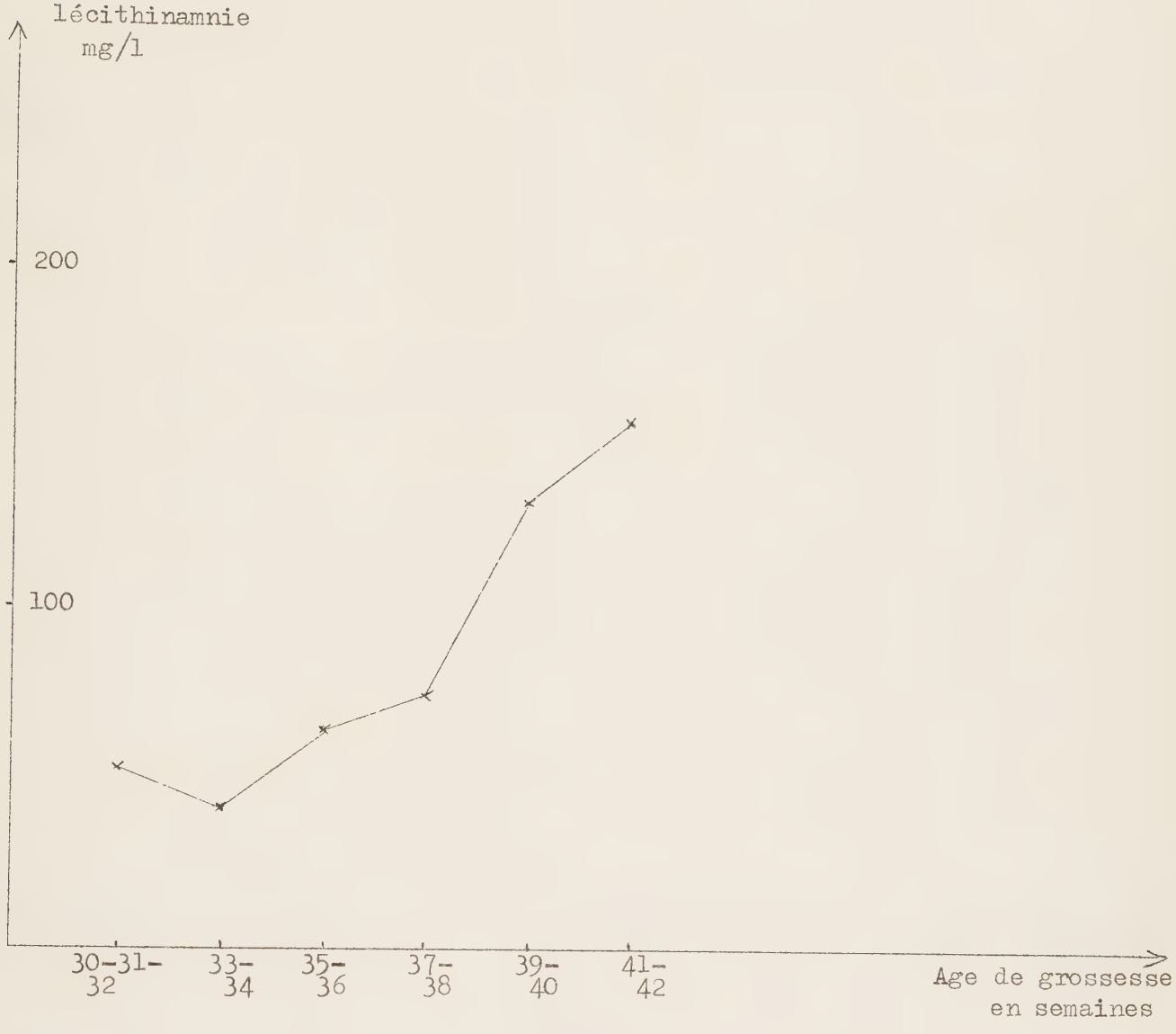

Fig. 3

En abscisse, l'âge de la grossesse en semaines

En ordonnée, le taux moyen de lécithinamnie fait sur :

30 à 32	semaines	: 3 cas
33-34	"	: 3 cas
35-36	"	: 7 cas
37-38	"	: 5 cas
39-40	"	: 6 cas
41-42	"	: 4 cas

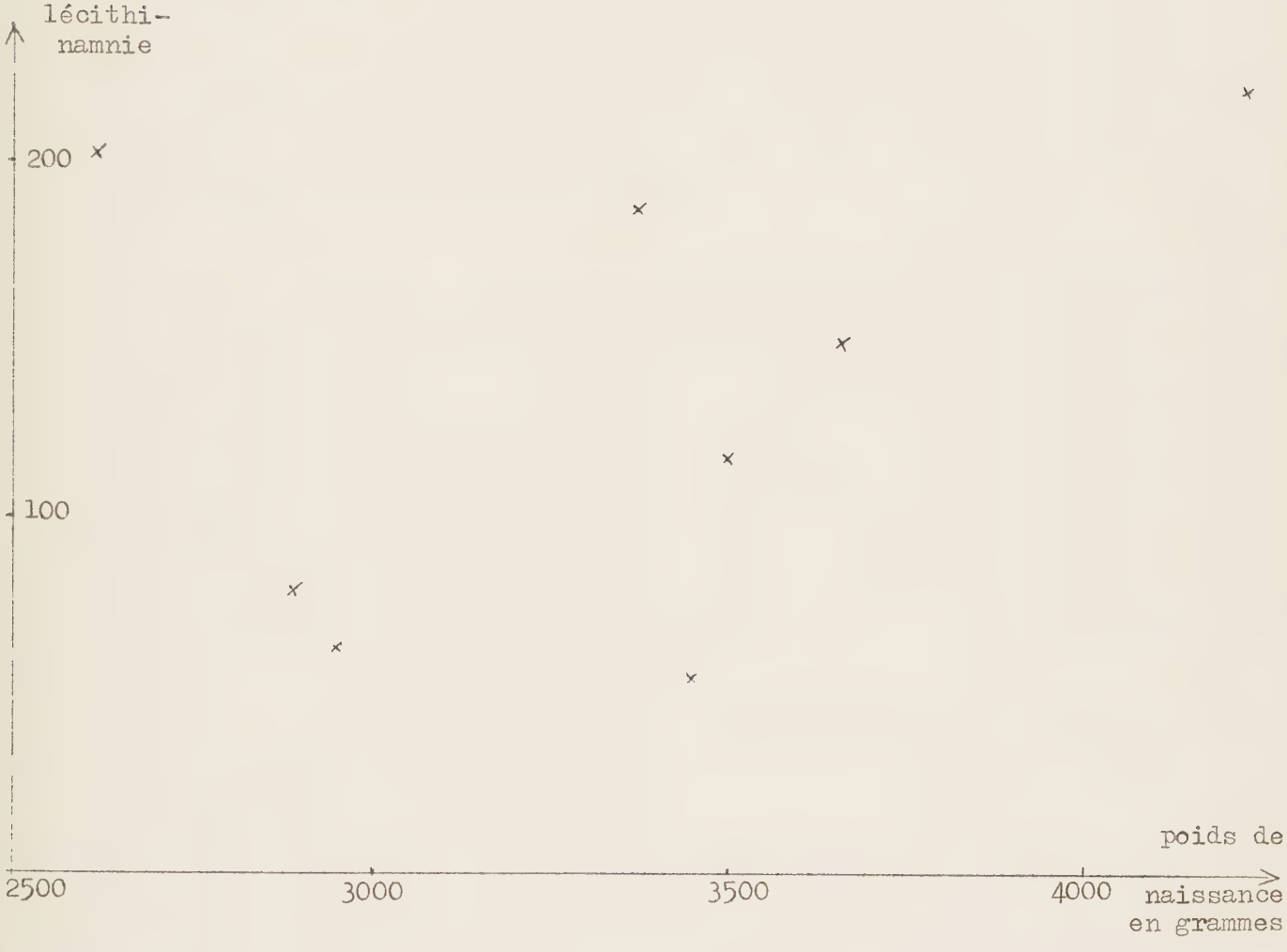

Fig. 4

En abscisse, le poids de naissance en grammes

En ordonnée, le taux de lécithinamnie

(il s'agit d'enfants dont le terme est compris entre 40 et 42 semaines)

I. Influence de la durée de la grossesse sur le taux de lecithinamnie.

Sur la figure 2 sont portés les taux de lecithinamnie en fonction de la durée de la grossesse. On voit la grande dispersion des résultats qui s'étendent de 27 mg/l à 220 mg/l, qui peuvent varier de plus d'un facteur trois pour des grossesses de même âge. On peut tout de même remarquer que les valeurs les plus faibles tendent à augmenter avec l'âge de la grossesse.

Pour mieux voir l'influence de la durée de la grossesse sur le taux de lecithinamnie, il faut utiliser les moyennes obtenues par tranche d'âge. Pour ce faire, nous avons utilisé les résultats des grossesses pathologiques comme celles des grossesses normales car Bhagwanani (25) n'a pas trouvé de différence significative entre les taux des grossesses normales et pathologiques (toxemie iso-immunisations Rh, insuffisances placentaires).

On voit ainsi nettement l'augmentation de la lecithinamnie avec l'âge de la grossesse (figure 3).

Il existe une augmentation plus accentuée du taux de lecithinamnie entre 38 et 39 semaines. Gluck a noté une montée brutale entre 34 et 35 semaines (12). Par contre, Bhagwanani obtient une montée progressive sans changement de pente très important (25).

Dans le seul cas où nous ayons eu deux échantillons provenant d'une même grossesse (Luc...), il existe une nette augmentation

entre les deux prélèvements :

le premier à 35 semaines : lecithinamnie à 33 mg/l

le second à 36 semaines lors de la cesarienne : 57 mg/l
naissance d'un enfant bien portant, sans problème respiratoire.

Il y a donc augmentation du taux de lecithinamnie entre la 30ème semaine et la fin de la grossesse, cette augmentation s'intensifiant dans les dernières semaines.

2. Lien entre le poids de l'enfant et la lecithinamnie.

Il est intéressant de savoir si le taux de la lécithinamnie est influencé par le poids de l'enfant. Dans ce cas, serait introduit un facteur d'incertitude dans l'interprétation du taux de lecithinamnie, du fait qu'à un même âge gestationnel, des enfants peuvent avoir des poids très différents et qu'il n'y a pas de parallélisme entre poids et maturité foetale .

Sur la figure 4, on a porté le taux de lécithinamnie en fonction du poids de naissance de huit enfants dont le terme est compris entre 40 et 42 semaines. Il était nécessaire de choisir des enfants de terme voisin, car sinon, le poids de naissance étant fonction du terme, celui-ci serait intervenu indirectement et aurait faussé les résultats. Les liquides ont été obtenus le jour de l'accouchement, sauf dans un cas (Sca...) où l'amniocentese a précédé de quatre jours l'accouchement. Les poids de naissance varient entre 2610 g et 4240 g, les taux de lecithinamnie entre 53 mg/l et 220mg/l.

Les trois taux les plus élevés correspondent au poids le plus bas, au poids le plus fort et à un poids intermédiaire ;les autres taux se répartissent de façon aléatoire.

Sur ce faible échantillonnage, il semble donc que le poids de l'enfant n'influence pas le taux de lecithinamnie.

3. Etude de quelques cas particuliers.

a. Mah... Amniocentese à 33 semaines chez une patiente ayant un hydramnios et pour laquelle on suspectait une iso-immunisation Rh du fait des antécédents. Le taux trouvé est bas : 27 mg/l mais difficile à interpréter du fait de l'excès de liquide amniotique. L'accouchement a eu lieu 5 semaines plus tard d'un enfant Rh^- qui n'a posé aucun problème respiratoire.

En cinq semaines, le taux de lecithinamnie a du évidemment augmenter beaucoup mais ce cas illustre les limites de cette méthode : dans les modifications de volume du liquide amniotique, il est difficile d'interpréter le taux de lecithinamnie

b. Rom... Cesarienne à 35 semaines chez une troisième pare pour isoimmunisation Rh. Une transfusion in utero a été faite. Naissance d'un enfant pesant 2500 g, ayant un coefficient d'Apgar à 3, qui est réanimé peu de temps après (extubation après 10 mn). La mesure du taux de lécithine dans un échantillon de liquide amniotique prélevé trois jours plus tôt par amniocentèse indique la maturité pulmonaire : il est en effet de 43 mg/l

L'évolution corrobore cette indication : il s'agit d'un enfant pâle, présentant un oedème généralisé, une hépatomégalie mais pas de troubles respiratoires.

c. Per... : accouchement prématuré à 30 semaines d'un enfant pesant 1600 g. , en état de mort apparente : apgar 2 à 1 minute. La réanimation entraîne l'installation d'une respiration spontanée mais difficile, accompagnée de cyanose. L'enfant est donc mis sous forte pression d'oxygène : une première radio pulmonaire montre un granité, on évoque une "membrane hyaline". Le taux de lecithinamnie est de 39 mg/l : ce taux correspond à une maturité pulmonaire suffisante puisqu'il est supérieur à 35 mg/l bien que dans la zone que Bhagwanani considère comme critique (entre 30 mg/l et 40 mg/l). Il y a donc, a priori, contradiction entre l'état clinique et le résultat obtenu par la mesure de la lecithinamnie. L'enfant est admis en réanimation. Un deuxième cliché pulmonaire ne montre que quelques opacités disséminées (le granité vu sur le premier cliché existait aussi sur les parties molles, il s'agissait d'un artefact) tandis que l'état respiratoire s'améliore rapidement (naissance à 17h, à 23h l'état respiratoire était bon). Le diagnostic de maladie des membranes hyalines est rejeté pour celui de détresse respiratoire d'évolution très favorable due à un trouble de résorption du liquide alvéolaire.

L'évolution clinique de ce malade a donc confirmé ce que le taux de lecithinamnie indiquait.

CONCLUSIONS

Parmi les différents critères qui permettent d'apprécier la maturité foetale, l'étude du taux de lecithinamnie est donc un élément important de la décision thérapeutique .

Dans le cas de grossesses pathologiques avec risque de mort in utero, pour choisir entre extraction ou prolongation de la grossesse.

Lors de la rupture de la poche des eaux avant terme afin de savoir si on peut laisser se poursuivre l'accouchement ou essayer de le retarder dans la mesure du possible. De toute façon, il permet de prévoir l'état respiratoire de l'enfant à la naissance afin de se préparer à une éventuelle réanimation.

En effet, la lécithine est un élément important du surfactant, produit tensio-actif tapissant les alvéoles pulmonaires et nécessaire à l'établissement d'une respiration efficace. Dans les poumons d'enfants morts de la maladie des membranes hyalines, on ne retrouve que très peu de lecithine.

D'autre part, la lécithine trouvée dans le liquide amniotique a une composition en acides gras identique à celle de la lécithine pulmonaire et différente de celle des lécithines d'autres origines. La lécithine contenue dans le liquide amniotique est donc d'origine pulmonaire. Le taux de lecithinamnie est un témoin de la maturité

pulmonaire alors que les troubles respiratoires représentent un des facteurs les plus importants de la mortalité néo-natale des prématurés.

La technique que nous avons utilisée, permet une mesure quantitative de la lecithinamnie par densitométrie. Cette méthode sans doute un peu moins précise que celle utilisant le dosage du phosphore, est par contre beaucoup plus simple, permettant de donner une réponse rapide au clinicien quand c'est nécessaire.

La coloration par le noir d'amidon a deux avantages : d'une part, obtention d'un fond blanc, uniforme, permettant la lecture densitométrique ; d'autre part, la coloration est très stable (environ deux semaines) et la lecture peut donc ne pas être immédiate.

L'étude des quelques liquides que nous avons obtenus nous a permis de voir l'élévation du taux de lecithinamnie avec la durée de la gestation.

Il n'y a pas eu de discordance entre l'état clinique d'un enfant et le taux de lecithinamnie.

Malheureusement, nous n'avons pu étudier que peu de liquides et, parmi ceux-ci, aucun ne provenait d'un enfant atteint de maladie des membranes hyalines ; aussi n'avons-nous pas pu, pour l'instant, déterminer une "zone frontière" entre taux de lecithinamnie cor-

respondant à un poumon mature ou à un poumon immature.

Cependant la correlation étroite entre nos 28 dosages et les 171 de Bhagwanani par rapport à la durée de la grossesse permet de supposer que nos premiers dosages portant sur des cas pathologiques nous préciseront la "zone frontière" qui nous manque.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : Cl. ANIEL

Vu :
Le Doyen :

Signé : P. MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. HOBBINS S.C., BROCK W., SPEROFF R. ANDERSON GG., CALDWELL B.
L/S ratio in predicting pulmonary maturity in utero
Obst. gynecol. 39 660-4 Mai 72.

2. FAU :
Le prématuré.
Thèse de Médecine, Lyon 1970, n° I77.

3. DELLENBACH P., MULLER P., VANDER WELLEN R. , WALTER J.P. :
Estimation de la taille du foetus in utero par la mesure radiologique de sa colonne lombaire par la méthode de Szebock.
Rev. Franc.Gynec. 1967, 62, 177-181.

4. COLETTE C., GILLET S.Y., ZURLINDEN B., ATTAL B :
Essai d'appréciation chiffrée des conditions et des indications de l'interruption de grossesse dans l'intérêt foetal.
Cahiers de médecine 13 (8) 583-587 (1972)

5. PITKIN R., ZWIREKS. :
Amniotic fluid creatinine
Am. S. Obstec. gynecol. 38 : 1135-1139, 1967.

6. MOOVE W.M. :
Assessment of gestational age from amniotic fluid.
Lancet 1, 493 26 Fev.72

7. BROSENS I., GORDON H. :

Estimation of maturity by cytological examination of the liquor amnii.

J. Obstet. gynecol. Br. Commow 73 : I88 - 190, 1966

8. SHARMAS. TRUSSELE R.

Value of amniotic fluid examination in the assessment of foetal maturity.

J. Obstr. Gynecol. Br. Commonw. 77 : 215-220, 1970

9. CLEMENTS S.A.

Surface tension of lung extractes.

Proc. Soc. Exp. Biol. (M.Y.) 95 : 170 (1957)

10. KLAUS M.H. , CLEMENTS S.A., HAVEL R.S. :

Composition of surface active material isolated from beef lunf.

Proc. nat. Acad.Sci. Wash.47 : 1858 (1961)

11. AVERY M.E. and MEAD J. :

Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease.

Amer. S. Dis. child. 97 : 517 (1959)

12. GLUCK L., KULOVICH M.V., BOVER R.C., BRENNER P.H., ANDERSON G.G., SPELLACY W.N., :

Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis.

Amer. J. Obstet. gynecol.109 (3) 440-5. 1971.

13. JOLY J.B. :

Le surfactant pulmonaire. Son rôle chez le nouveau-né.

Rev. Prat. 1968 18 (10), 1604-1614.

14. GLUCK L., MOTOYAMA E.K., SMITS H.L., KULOVICH M.V. :

The biochemical development of surface activity in mammalian lung

Pediat. Res. 1 : 237-246 (1967)

15. GLUCK L. :

Surfactant : 1972.

Pediatr. clin. north. am. 19 325-31 Mai 72

16. BRUMLEY G.W., HODSON W.A., AVERY M.E. :

Lung phospholipids and surface tension correlations in infants with and without hyaline membrane disease and in adults.

Pediatrics 1967 Sub. 40 13-19.

17. GLUCK L., LANDOWNE R.A., KULOVICH M.V. :

Biochemical development of surface activity in mammalian lung III

pediat. Res 4 : 352-364 (1970)

18. KOTAS R.V.

The estimation of perinatal pulmonary maturity :

A commentary. J. pediatr. 81 378 - 83 Août 72

19. GLUCK L., KULOVICH M.V., EIDELMAN A.I., CORDERO L., KHAZIN A.F.
Biochemical development of surface activity in mammalian lung IV pediat.Res (1972) 81 - 99

20. GLUCK L., SRIBNEY M., KULOVICH M.V. :
The biochemical development of surface activity in mammalian lung II.
pediat. Res. 1 : 247 - 265 (1967)

21. KULKARNI B.D., BIENIARZ J., BURD L., SCOMMEGNA A.,
Determination of lecithin-sphingomyelin ratio in amniotic fluid.
Obstet. gynecol. 40 - 173 - 9 Août 72

22. CENTENE J., CEDARD L., HENRION R., TCHOBROUTSKY C.,
AMIEL-TISON Cl, VARANGOT S. :
Un nouvel élément d'appréciation de la maturité foetale in utero; le rapport lecithine / sphingomyéline.

23. SARKOSI L., KOVACS H.M., FOX M.A., KERENYI T. :
Modified method for estimating the phosphatidyl choline - sphingomyelin ratio in amniotic fluid, and its use in the assesment of fetal lung maturity.
Clinical chemistry vol. I8 M. 9,1972

24. BRYSON M.S., GABERT H.A., STENCHEVER MA. :
Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio as an assessment of fetal pulmonary maturity.
Am. S. Obstet. gynecol. 114, 2 (1972)

25. BHAGWANANI S.G., FAHMY D., TURNBULL A.C. :

Prediction of neo-natal respiratory distress by estimation of amniotic fluid lecithin.

Lancet 1. 159-62 22 janvier 72.

26. BHAGWANANI S.G., FAHMY D., TURBULL A.C. :

Quick determination of amniotic fluid lecithin concentration for prediction of neonatal respiratory distress

Lancet 2 66-7 8 jul. 72

27. NELSON G.H. :

Amniotic fluid phospholipid patterns in normal and abnormal pregnancies.

Amer.J. Obstet. gynecol. I05 1072 - 7, 2 1 déc. 69

28. NELSON G.H.,KENIMER B.K., JONES A.E. :

Thin layer chromatography of placental phospholipids

Amer.J.Obstet. gynecol. 99 : 262, 1967

29. MORRISSON

Analytical biochemistry 7 : 218, 1964.

30. GUSDON S.P., WASTE B.M. :

A colorimetric method for amniotic fluid phospholipids and their relationship to the respiratory distress syndrom.

Am.J. Obstet. gynecol. 112 -62-71 1 Janv. 72

31. NELSON G.H.

Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and respiratory distress syndrome.

Am. S. Obstet.Gynecol. 112 827-33 15 Mars 72

32. PRE J. :

Communication personnelle (UER Bobigny)

-:-

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction 8

Critères de maturité foetale 9

Rôle des produits tensio-actifs dans la respiration 12

Application clinique 19

Les différentes techniques 20

Les résultats obtenus 24

Travaux personnels 30

Conclusions 45

Bibliographie 49

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !